

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

### Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

### Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

### Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

Temnorumene, okrogle filmsko obložene tablete s poševnimi robovi, ki imajo na eni strani oznako "NVR" in na drugi "NV". Približna velikost: premer 8,20 mm.

### Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Temnorumene, ovalne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani oznako "NVR" in na drugi "ECE". Približna velikost: 14,2 mm (dolžina) x 5,7 mm (širina).

### Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

Svetlorumene, ovalne filmsko obložene tablete, ki imajo na eni strani oznako "NVR" in na drugi "UIC". Približna velikost: 14,2 mm (dolžina) x 5,7 mm (širina).

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Dafiro je indicirano pri odraslih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen ob monoterapiji z amlodipinom ali valsartanom.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Dafiro je ena tableta na dan.

Zdravilo Dafiro 5 mg/80 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 5 mg amlodipina ali z 80 mg valsartana.

Zdravilo Dafiro 5 mg/160 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo s 5 mg amlodipina ali 160 mg valsartana.

Zdravilo Dafiro 10 mg/160 mg lahko uporabite pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno urejen samo z 10 mg amlodipina ali s 160 mg valsartana ali s kombinacijo zdravila Dafiro 5 mg/160 mg.

Bolnik lahko zdravilo Dafiro vzame s hrano ali brez nje.

Pred prehodom na kombinacijo s fiksnim odmerkom je priporočljivo individualno titriranje odmerka sestavin (tj. amlodipina in valsartana). Če je klinično primerno, je možno na kombinacijo s fiksnim odmerkom preiti neposredno z monoterapije.

Zaradi praktičnosti je možno bolnike, ki dobivajo valsartan in amlodipin v ločenih tabletah/kapsulah, prevesti na zdravilo Dafiro, ki vsebuje enaka odmerka sestavin.

### Okvara ledvic

O uporabi zdravila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni na voljo nobenih kliničnih podatkov.

DafiroBolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracije kalija in kreatinina.

### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je zdravilo Dafiro kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Dafiro pri bolnikih z okvaro jeter ali obstruktivno biliarno boleznijo (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočljivega odmerjanja amlodipina niso ugotavljali. Pri prehodu ustreznih bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) z jetrno okvaro na amlodipin ali zdravilo Dafiro, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina v monoterapiji ali kot komponento.

### Starejši (starost 65 let in več)

Pri starejših bolnikih je treba odmerjanje povečevati previdno. Pri prehodu ustreznih starejših bolnikov s hipertenzijo (glejte poglavje 4.1) na amlodipin ali zdravilo Dafiro, je potrebno uporabiti najnižji razpoložljivi odmerek amlodipina v monoterapiji ali kot komponento.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dafiro pri otrocih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Dafiro je priporočljivo vzeti z malo vode.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, na dihidropiridinske derivate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter, npr. biliarna ciroza ali holestaza.
- Sočasna uporaba zdravila Dافیro in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda hipotenzija.
- Šok (vključno s kardiogenim šokom).
- Zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in močno izražena aortna stenoza).
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili ugotovljeni.

#### Nosečnost

Zdravljenja z antagonistom angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Bolniki s pomanjkanjem natrija in/ali volumna

V študijah, kontroliranih s placebom, so čezmerno hipotenzijo opažali pri 0,4 % bolnikov z nezapleteno hipertenzijo, ki so dobivali zdravilo Dافیro. Pri bolnikih z aktiviranim sistemom renin-angiotenzin (npr. pri bolnikih s pomanjkanjem volumna in/ali soli, ki dobivajo velike odmerke diuretikov), ki dobivajo antagoniste angiotenzinskih receptorjev, se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Priporočljivo je, da pred začetkom uporabe zdravila Dافیro, popravite to stanje ali bolniku zagotovite natančen zdravniški nadzor na začetku zdravljenja.

Če se med uporabo zdravila Dافیro pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči in mu, če je potrebno, dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Ko se krvni tlak stabilizira, je z zdravljenjem možno nadaljevati.

#### Hiperkaliemija

Med sočasno uporabo dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali drugih zdravil, ki lahko povečajo koncentracijo kalija (npr. heparin), je potrebna previdnost; v takšnih primerih je potrebno pogosto nadziranje koncentracije kalija.

#### Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oz. s stenozo v primeru solitarne ledvice je pri zdravljenju hipertenzije z zdravilom Dافیro potrebna previdnost, saj pri takih bolnikih lahko pride do zvišanja koncentracij sečnine v krvi in kreatinina v serumu.

#### Presaditev ledvice

Doslej ni izkušenj glede varnosti uporabe zdravila Dافیro pri bolnikih, ki jim je bila nedavno presajena ledvica.

### Okvara jeter

Valsartan se večinoma izloči nespremenjen v žolču. Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana. Posebna previdnost je potrebna v primeru uporabe zdravila Dafiro pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali z obstruktivnimi biliarnimi boleznimi.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter brez holestaze je največji priporočeni odmerek 80 mg valsartana.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (GFR >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) odmerka zdravila Dafiro ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je priporočljivo kontrolirati koncentracije kalija in kreatinina.

### Primarni hiperaldosteronizem

Bolnikov s primarnim hiperaldosteronizmom ne smete zdraviti z antagonistom angiotenzina II, valsartanom, ker tem bolnikom osnovna bolezen prizadene sistem renin-angiotenzin.

### Angioedem

Pri bolnikih, ki so prejeli valsartan, so poročali o angioedemu, vključno z otekanjem grla in glasilk, ki povzroči obstrukcijo dihalnih poti in/ali otekanje obraza, ustnic, žrela in/ali jezika. Pri nekaterih od teh bolnikov je do angioedema prišlo že prej pri jemanju drugih zdravil; med drugim pri jemanju zaviralcev ACE. Bolnikom, pri katerih pride do angioedema, je treba zdravilo Dafiro takoj ukiniti. Ti bolniki ne smejo več prejemati zdravila Dafiro.

### Srčno popuščanje/obdobje po miokardnem infarktu

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, so se med zdravljenjem z zaviralci ACE in antagonisti angiotenzinskih receptorjev pojavile oligurija in/ali napredujoča azotemija ter (redko) akutna odpoved ledvic in/ali smrt. O podobnih izidih so poročali pri valsartanu. Pregled bolnikov, ki imajo srčno popuščanje ali so v obdobju po miokardnem infarktu, mora vedno vključevati oceno ledvične funkcije.

V dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji (PRAISE-2) amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem neishemične etiologije, ki so bili v razredih III in IV po NYHA (razvrstitev po *New York Heart Association*) je bil amlodipin povezan s številnejšimi opisanimi primeri pljučnega edema, čeprav se pojavnost poslabšanja srčnega popuščanja ni značilno razlikovala od tiste pri placebu.

Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

### Stenoza aortne in mitralne zaklopke

Tako kot pri vseh vazodilatatorjih, je posebna previdnost potrebna pri bolnikih z mitralno stenozo ali s pomembno aortno stenozo, ki sicer ni močno izražena.

## Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno.

Zdravilo Dafiro ni raziskano pri nobeni drugi populaciji, razen pri bolnikih s hipertenzijo.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Interakcije pogoste ob kombinaciji

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Dafiro in drugimi zdravili niso izvedli.

#### Med sočasno uporabo je treba paziti

##### *Drugi antihipertenzivi*

Pogosto uporabljena antihipertenzivna zdravila (npr. zaviralci alfa, diuretiki) in druga zdravila, ki imajo lahko neželene hipotenzivne učinke (npr. triciklični antidepressivi, zaviralci alfa za zdravljenje benigne hiperplazije prostate), lahko povečajo hipotenzivni učinek kombinacije.

### Interakcije, povezane z amlodipinom

#### Sočasna uporaba ni priporočena

##### *Grenivka ali grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

#### Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

##### *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

##### *Induktorji CYP3A4 (antiepileptiki [kot so npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon], rifampicin, Hypericum perforatum)*

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

##### *Simvastatin*

Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

##### *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

### Med sočasno uporabo je treba paziti

#### *Drugo*

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

### Interakcije, povezane z valsartanom

#### Sočasna uporaba ni priporočljiva

##### *Litij*

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II, vključno z valsartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Med sočasno uporabo je zato priporočljivo natančno kontrolirati koncentracijo litija v serumu. Če je uporabljen tudi diuretik, uporaba zdravila Dafiro predvidoma poveča toksične učinke litija.

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijevi dodatki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija*

Če je treba v kombinaciji z valsartanom predpisati zdravilo, ki vpliva na koncentracijo kalija, je priporočljivo kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

#### Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

*Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2, acetilsalicilno kislino (>3 g/dan) in neselektivnimi NSAIDs*

Če so antagonisti angiotenzina II uporabljeni sočasno z NSAIDs, se lahko njihov antihipertenzivni učinek zmanjša. Poleg tega lahko sočasna uporaba antagonistov angiotenzina II in NSAIDs poveča tveganje za poslabšanje delovanja ledvic ter povečanje kalija v serumu. Zato je na začetku zdravljenja priporočljivo kontrolirati delovanje ledvic; potrebna je tudi ustrezna hidracija bolnika.

*Zaviralci privzemnega prenašalca (rifampicin, ciklosporin) ali izlivnega prenašalca (ritonavir)*

Rezultati *in vitro* študije na tkivu človeških jeter kažejo, da je valsartan substrat privzemnega prenašalca OATP1B1 v jetrih in izlivnega prenašalca MRP2 v jetrih. Sočasna uporaba zaviralcev privzemnega prenašalca (rifampicina, ciklosporina) ali zaviralcev izlivnega prenašalca (ritonavirja) lahko poveča sistemsko izpostavljenost valsartanu.

*Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z antagonisti angiotenzinskih receptorjev, zaviralci ACE ali aliskirenom*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov angiotenzinskih receptorjev ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

#### *Drugo*

Med monoterapijo z valsartanom niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z naslednjimi učinkovinami: cimetidinom, varfarinom, furosemidom, digoksinom, atenololom, indometacinom, hidroklorotiazidom, amlodipinom, glibenklamidom.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

#### Amlodipin

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Uporaba med nosečnostjo je priporočljiva le v primeru, ko ni druge varnejše izbire, in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod.

### Valsartan

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. O uporabi zdravila Dafiro v času dojenja ni podatkov, zato uporaba tega zdravila v tem obdobju ni priporočena. Za uporabo med dojenjem je bolje izbrati drugo zdravilo z dokazanim varnostnim profilom, še posebno če gre za dojenje novorojenčka ali nedonošenčka.

### Plodnost

Kliničnih študij glede plodnosti pri uporabi zdravila Dafiro ni.

### Valsartan

Valsartan v peroralnih odmerkih do 200 mg/kg/dan ni neugodno vplival na sposobnost razmnoževanja podganjih samic in samcev. Navedeni odmerek 6-krat presega najvišji priporočeni odmerek na osnovi enote mg/m<sup>2</sup> pri ljudeh (izračun temelji na predpostavki, da 60-kilogramski bolnik zaužije 320 mg valsartana na dan).

### Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).



#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Dafiro in vozijo motorna vozila ali uporabljajo stroje, morajo upoštevati, da se lahko občasno pojavi omotica ali utrujenost.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če se pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnih lastnosti zdravila

Varnost zdravila Dafiro so ocenjevali v petih kontroliranih kliničnih študijah s 5.175 bolniki, od katerih jih je 2.613 prejelo valsartan v kombinaciji z amlodipinom. Med neželenimi učinki, ki so jih opazili, so bili najbolj pogosti, najbolj pomembni ali najbolj izraženi naslednji neželeni učinki: nazofaringitis, gripa, preobčutljivost, glavobol, sinkopa, ortostatska hipotenzija, edemi, testasti edemi, edem obraza, periferni edemi, utrujenost, zardevanje, astenija in navali vročine.

##### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni po oznakah pogostnosti upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost		
		Dafiro	Amlodipin	Valsartan
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti	--	--
	gripa	pogosti	--	--
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	znižana vrednost hemoglobina in hematokrita	--	--	pogostnost neznana
	levkopenija	--	zelo redki	--
	nevtropenija	--	--	pogostnost neznana
	trombocitopenija, včasih s purpuro	--	zelo redki	pogostnost neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	redki	zelo redki	pogostnost neznana
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	občasni	--	--
	hiperkalcemija	občasni	--	--
	hiperglikemija	--	zelo redki	--
	hiperlipidemija	občasni	--	--
	hiperurikemija	občasni	--	--
	hipokaliemija	pogosti	--	--
	hiponatriemija	občasni	--	--
Psihiatrične motnje	depresija	--	občasni	--
	anksioznost	redki	--	--
	nespečnost/motnje spanja	--	občasni	--
	nihanje razpoloženja	--	občasni	--
	zmedenost	--	redki	--

Bolezni živčevja	motena koordinacija gibov	občasni	--	--
	omotičnost	občasni	pogosti	--
	posturalna omotičnost	občasni	--	--
	disgevizija	--	občasni	--
	ekstrapiramidni sindrom	--	pogostnost neznana	--
	glavobol	pogosti	pogosti	--
	hipertonija	--	zelo redki	--
	parestezija	občasni	občasni	--
	periferna nevropatija, nevropatija	--	zelo redki	--
	somnolenca	občasni	pogosti	--
	sinkopa	--	občasni	--
	tremor	--	občasni	--
	hipoestezija	--	občasni	--
Očesne bolezni	motnja vida	redki	občasni	--
	okvara vida	občasni	občasni	--
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki	občasni	--
	vertoglavica	občasni	--	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	občasni	pogosti	--
	sinkopa	redki	--	--
	tahikardija	občasni	--	--
	aritmije (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	--	zelo redki	--
	miokardni infarkt	--	zelo redki	--
Žilne bolezni	navali rdečice	--	pogosti	--
	hipotenzija	redki	občasni	--
	ortostatska hipotenzija	občasni	--	--
	vaskulitis	--	zelo redki	pogostnost neznana
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	občasni	zelo redki	občasni
	dispneja	--	občasni	--
	faringo-laringealne bolečine	občasni	--	--
	rinitis	--	občasni	--
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha	občasni	pogosti	občasni
	spremenjen ritem in narava odvajanja blata	--	občasni	--
	obstipacija	občasni	--	--
	diareja	občasni	občasni	--
	suha usta	občasni	občasni	--
	dispepsija	--	občasni	--
	gastritis	--	zelo redki	--
	hiperplazija dlesni	--	zelo redki	--
	navzea	občasni	pogosti	--
	vnetje trebušne slinavke	--	zelo redki	--
bruhanje	--	občasni	--	

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	patološke vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišano koncentracijo bilirubina v krvi	--	zelo redki*	pogostnost neznana
	hepatitis	--	zelo redki	--
	intrahepatična holestaza, ikterus	--	zelo redki	--
Bolezni kože in podkožja	alopecija	--	občasni	--
	angioedem	--	zelo redki	pogostnost neznana
	bulozni dermatitis	--	--	pogostnost neznana
	eritem	občasni	--	--
	multiformni eritem	--	zelo redki	--
	eksantem	redki	občasni	--
	čezmerno znojenje	redki	občasni	--
	fotosenzitivnost	--	občasni	--
	srbenje	redki	občasni	pogostnost neznana
	purpura	--	občasni	--
	izpuščaj	občasni	občasni	pogostnost neznana
	spremembe barve kože	--	občasni	--
	urtikarija in druge oblike izpuščaja	--	zelo redki	--
	eksfoliativni dermatitis	--	zelo redki	--
	Stevens-Johnson sindrom	--	zelo redki	--
Quinckerjev edem	--	zelo redki	--	
toksična epidermalna nekroliza	--	pogostnost neznana	--	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijs	občasni	občasni	--
	bolečine v hrbtu	občasni	občasni	--
	otekanje sklepov	občasni	--	--
	krči v mišicah	redki	občasni	--
	mialgijs	--	občasni	pogostnost neznana
	otekanje gležnjev	--	pogosti	--
	občutek teže	redki	--	--
Bolezni sečil	zvišana vrednost kreatinina v krvi	--	--	pogostnost neznana
	motnje uriniranja	--	občasni	--
	nikturija	--	občasni	--
	polakisurija	redki	občasni	--
	poliurija	redki	--	--
	okvara in odpoved ledvic	--	--	pogostnost neznana
Motnje reprodukcije in dojk	impotenca	--	občasni	--
	erektilna disfunkcija	redki	--	--
	ginekomastija	--	občasni	--

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	občasni	--
	nelagodje in splošno slabo počutje	--	občasni	--
	utrujenost	pogosti	pogosti	občasni
	edem obraza	pogosti	--	--
	vročinski oblivi, vročinski valovi	pogosti	--	--
	nekardiogena bolečina v prsnem košu	--	občasni	--
	edem	pogosti	pogosti	--
	periferni edem	pogosti	--	--
	bolečina	--	občasni	--
	ljukničasti (pitting) edem	pogosti	--	--
Preiskave	zvišana koncentracija kalija v krvi	--	--	pogostnost neznana
	povečanje telesne mase	--	občasni	--
	zmanjšanje telesne mase	--	občasni	--

\* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

#### Dodatne informacije o kombinaciji

Periferne edeme, ki so znan neželeni učinek amlodipina, so na splošno opažali manj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo amlodipin/valsartan, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli samo amlodipin. V dvojno slepih, kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila incidenca perifernih edemov glede na odmerke sledeča:

% bolnikov s perifernimi edemi		valsartan (mg)				
		0	40	80	160	320
<b>amlodipin (mg)</b>	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,9
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	ni podatka	ni podatka	9,0	9,5

Povprečna incidenca perifernih edemov, enakovredno uravnotežena za vse odmerke kombinacije amlodipin/valsartan, je bila 5,1 %.

## Dodatne informacije o posameznih zdravilnih učinkovinah

Neželeni učinki, opisani za katero od obeh zdravilnih učinkovin (za amlodipin ali valsartan), so lahko tudi neželeni učinki zdravila Dafiro, tudi če niso bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih ali v obdobju po prihodu zdravila na trg.

### Amlodipin

<i>pogosti</i>	somnolenca, omotica, palpitacije, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev
<i>občasni</i>	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), depresija, tremor, motnje v zaznavanju okusa, sinkopa, hipestezija, motnje vida (vključno z diplopijo), tinitus, hipotenzija, dispneja, rinitis, bruhanje, dispepsija, alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, srbenje, eksantem, mialgija, mišični krči, bolečine, motnje uriniranja, zvečana pogostnost uriniranja, impotenca, ginekomastija, bolečine v prsih, slabo počutje, zvečanje ali zmanjšanje telesne mase
<i>redki</i>	zmedenost
<i>zelo redki</i>	levkopenija, trombocitopenija, alergijske reakcije, hiperglikemija, hipertoniya, periferna nevropatija, miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo), vaskulitis, pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni, hepatitis, zlatenica, zvišanje ravni jetrnih encimov*, angioedem, multiformni eritem, urtikarija, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
<i>pogostnost neznan</i>	toksična epidermalna nekroliza

\* o tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

### Valsartan

<i>pogostnost</i>	znižana koncentracija hemoglobina, zmanjšan hematokrit, nevtropenija,
<i>neznan</i>	trombocitopenija, zvišana koncentracija kalija v serumu, zvišane vrednosti testov jetrne funkcije, vključno z zvišanjem koncentracije bilirubina v serumu, odpoved in okvara ledvic, zvišana koncentracija kreatinina v serumu, angioedem, mialgija, vaskulitis, preobčutljivost, vključno s serumsko boleznijo

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem zdravila Dafiro ni. Najpomembnejši simptom prevelikega odmerjanja valsartana je verjetno izrazita hipotenzija z omotico. Preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzroči čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri uporabi amlodipina poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni obliki sistemske hipotenzije, vključno s šokom s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

## Zdravljenje

Če je bolnik zdravilo zaužil pred kratkim, pride v poštev sprožitev bruhanja ali izpiranje želodca. Uporaba aktivnega oglja pri zdravih prostovoljcih tik pred zaužitjem amlodipina ali do dve uri po njem, je bistveno zmanjšala absorpcijo amlodipina. Klinično značilna hipotenzija zaradi prevelikega odmerka zdravila Dafiro zahteva srčnožilno podporo, vključno s pogostim nadziranjem delovanja srca in dihal, dviganjem udov ter kontrolo krožečega volumna tekočine in izločanja urina. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

Ni verjetno, da bi valsartan in amlodipin odstranili z dializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na sistem renin-angiotenzin; antagonist angiotenzina II, kombinacije; antagonist angiotenzina II in zaviralci kalcijevih kanalčkov, oznaka ATC: C09DB01.

Zdravilo Dafiro vsebuje dve antihipertenzivni učinkovini s komplementarnima mehanizmoma delovanja za obvladanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: amlodipin spada med zaviralce kalcijevih kanalčkov, valsartan pa med antagoniste angiotenzina II. Kombinacija teh dveh učinkovin ima aditiven antihipertenziven učinek in znižuje krvni tlak v večji meri kot vsaka sestavina zase.

#### Amlodipin/valsartan

Kombinacija amlodipina in valsartana povzroči od odmerka odvisno aditivno znižanje krvnega tlaka v celotnem območju terapevtskih odmerkov. Antihipertenzivni učinek enega odmerka kombinacije je trajal 24 ur.

#### S placebo kontrolirana preskušanja

V dveh s placebo kontroliranih preskušanjih je zdravilo Dafiro enkrat na dan dobivalo več kot 1.400 bolnikov s hipertenzijo. Vključeni so bili odrasli z blago do zmerno, nezapleteno esencialno hipertenzijo (srednji diastolični krvni tlak sede  $\geq 95$  in  $< 110$  mm Hg). Izključeni so bili bolniki z velikim srčnožilnim tveganjem - s srčnim popuščanjem, z diabetesom tipa 1 ali s slabo urejenim diabetesom tipa 2 ali z miokardnim infarktom, ali možgansko kapjo v zadnjem letu.

#### Aktivno kontrolirana preskušanja pri bolnikih, pri katerih ni prišlo do odziva na zdravljenje z monoterapijo

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega s 160 mg valsartana, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino kontrolirano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo se je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede  $< 90$  mm Hg na koncu preskušanja) pri 75 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, pri 62 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 5 mg/160 mg in pri 53 % bolnikov, ki so ostali na 160 mg valsartana. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 160 mg valsartana, je dodatek 10 mg amlodipina dodatno znižal sistolični krvni tlak za 6,0 mm Hg in diastoličnega za 4,8 mm Hg, 5 mg amlodipina pa sistolični krvni tlak za 3,9 mm Hg in diastoličnega za 2,9 mm Hg.

Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli ustrezno urejenega z 10 mg amlodipina, je bilo narejeno multicentrično, randomizirano, dvojno slepo, z učinkovino kontrolirano preskušanje vzporednih skupin. Pokazalo je, da se je krvni tlak normaliziral (najnižji diastolični krvni tlak sede <90 mm Hg na koncu preskušanja) pri 78 % bolnikov, ki so dobivali amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, in pri 67 % bolnikov, ki so ostali na 10 mg amlodipina. V primerjavi z bolniki, ki so ostali samo na 10 mg amlodipina, je dodatek 160 mg valsartana dodatno znižal sistolični krvni tlak za 2,9 mm Hg in diastoličnega za 2,1 mm Hg.

Zdravilo Dafiro so raziskali tudi v študiji, kontrolirani z učinkovino, pri 130 bolnikih s hipertenzijo, ki so imeli srednji diastolični krvni tlak sede  $\geq 110$  mm Hg in  $< 120$  mm Hg. V tej študiji (izhodiščni krvni tlak 171/113 mm Hg) je shema odmerjanja zdravila Dafiro 5 mg/160 mg, titrirana do 10 mg/160 mg, znižala krvni tlak sede za 36/29 mm Hg; v primerjavi s tem je shema odmerjanja lizinopriila/hidroklorotiazida 10 mg/12,5 mg, titrirana do 20 mg/12,5 mg, znižala krvni tlak za 32/28 mm Hg.

V dveh dolgoročnih spremljevalnih študijah se je učinek zdravila Dafiro ohranil več kot eno leto. Nenadna prekinitev zdravila Dafiro ni povezana s hitrim zvišanjem krvnega tlaka.

Starost, spol, rasa ali indeks telesne mase ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>,  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) niso vplivali na odziv na zdravilo Dafiro.

Zdravilo Dafiro ni raziskano pri nobeni drugi populaciji razen pri bolnikih s hipertenzijo. Valsartan je raziskan pri bolnikih po miokardnem infarktu in s srčnim popuščanjem. Amlodipin je raziskan pri bolnikih s kronično stabilno angino pectoris, vazospastično angino pectoris in angiografsko potrjeno boleznijo koronarnih arterij.

### Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Dafiro zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta. Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov amlodipina pri bolnikih s hipertenzijo to zdravilo povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri bolnikih s hipertenzijo z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerularne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt in končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinoatrijskega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

#### Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načine zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost  $p=0,65$ . Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo  $p < 0,001$ ). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02;  $p=0,20$ ).

#### Valsartan

Valsartan je peroralno aktiven, močan in specifičen antagonist angiotenzina II. Selektivno deluje na receptorje podvrste  $AT_1$ , ki so odgovorni za znane učinke angiotenzina II. Zvišana koncentracija angiotenzina II po zavrtju receptorjev  $AT_1$  z valsartanom lahko stimulira nezavrite receptorje podvrste  $AT_2$ , ki, kot kaže, izravnava učinek receptorjev  $AT_1$ . Valsartan nima delnega agonističnega učinka na receptorjih  $AT_1$ , njegova afiniteta za receptorje  $AT_1$  pa je veliko (približno 20.000-krat) večja kot za receptorje  $AT_2$ .

Valsartan ne zavira ACE (znane tudi kot kininaza II), ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II in razgrajuje bradikinin. Ker antagonisti angiotenzina II ne vplivajo na ACE in ne potencirajo delovanja bradikinina ali snovi P, ni verjetno, da bi jih spremljal kašelj. V kliničnih preskušanjih, v katerih so valsartan primerjali z zaviralcem ACE, je bila pojavnost suhega kašlja med prejemniki valsartana značilno manjša kot pri prejemnikih zaviralca ACE (2,6 % med prvimi, 7,9 % med drugimi,  $p < 0,05$ ). V kliničnem preskušanju pri bolnikih z anamnezo suhega kašlja med terapijo z zaviralcem ACE se je kašelj pojavil pri 19,5 % preiskovancev, ki so dobivali valsartan, 19,0 % tistih, ki so prejeli tiazidni diuretik, in 68,5 % preiskovancev, ki so dobivali zaviralec ACE ( $p < 0,05$ ). Valsartan se ne veže oz. ne zavira drugih hormonskih receptorjev ali ionskih kanalčkov, pomembnih za srčno-žilno regulacijo.

Valsartan pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak, ne da bi vplival na srčno frekvenco.



Pri večini bolnikov se antihipertenzivni učinek pojavi v 2 urah po aplikaciji posamičnega peroralnega odmerka, največji padec krvnega tlaka pa je dosežen v 4 do 6 urah. Antihipertenzivni učinek traja več kot 24 ur po uporabi. Med večkratno uporabo je največje znižanje krvnega tlaka pri vseh odmerkih praviloma doseženo v 2 do 4 tednih in se med dolgotrajnim zdravljenjem ohrani. Nenadni prekinitvi valsartana niso sledili preobratna hipertenzija ali drugi neželeni klinični učinki.

#### Drugo: Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom angiotenzinskih receptorjev so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste angiotenzinskih receptorjev, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzinskih receptorjev ne sme uporabljati sočasno (glejte poglavje 4.4).

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom angiotenzinskih receptorjev pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina in valsartana sta linearni.

### Amlodipin/valsartan

Po peroralni uporabi zdravila Dafiro doseže valsartan največjo koncentracijo v plazmi v 3 urah, amlodipin pa v 6 do 8 urah. Hitrost in obseg absorpcije zdravila Dafiro sta enakovredna biološki uporabnosti valsartana in amlodipina, uporabljenih v ločenih tabletah.

### Amlodipin

*Absorpcija:* Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Izračunana absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

*Porazdelitev:* Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

*Biotransformacija:* Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno 90 %) presnovi v neaktivne presnovke.

*Izločanje:* Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe. V urin se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

### Valsartan

*Absorpcija:* Po peroralni uporabi samega valsartana ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 2 do 4 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 23 %. Hrana zmanjša izpostavljenost (merjeno z AUC) valsartanu za okrog 40 % in njegovo največjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) za okrog 50 %, vendar pa je od približno 8. ure po odmerjanju plazemska koncentracija valsartana podobna pri skupini, ki je jedla, in pri tisti, ki ni jedla. Vendar tega zmanjšanja AUC ne spremlja klinično pomembno zmanjšanje terapevtskega učinka, zato je valsartan možno dajati bodisi s hrano ali brez nje.

*Porazdelitev:* Volumen porazdelitve valsartana v stanju dinamičnega ravnovesja je po intravenski uporabi okrog 17 litrov, kar kaže, da se valsartan v tkiva ne porazdeli v veliki meri. Valsartan je močno vezan na beljakovine v serumu (94-97 %), predvsem na albumin v serumu.

*Biotransformacija:* Valsartan se ne spremeni v veliki meri, kajti le okrog 20 % odmerka se pojavi v obliki presnovkov. V plazmi so ugotovili majhno koncentracijo hidroksipresnovka (manj kot 10 % AUC valsartana). Presnovek je farmakološko neaktiven.

*Izločanje:* Valsartan kaže multieksponentno kinetiko upadanja ( $t_{1/2\alpha} < 1$  uro in  $t_{1/2\beta}$  približno 9 ur). Valsartan se v prvi vrsti izloči v blato (okrog 83 % odmerka) in urinu (okrog 13 % odmerka), v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila. Po intravenski uporabi je plazemski očistek valsartana okrog 2 l/uro, njegov ledvični očistek pa je 0,62 l/uro (okrog 30 % celotnega očistka). Razpolovni čas valsartana je približno 6 ur.

### Posebne populacije

#### Pediatrična populacija (starost do 18 let)

Farmakokinetičnih podatkov za pediatrično populacijo ni.

#### Starejši (starost 65 let in več)

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših bolnikih podoben. Pri starejših bolnikih očistek amlodipina praviloma upada, zaradi česar se poveča površina pod krivuljo (AUC) in podaljša razpolovni čas. Povprečna sistemska AUC valsartana je pri starejših za 70 % večja kot pri mladih, zato je pri večanju odmerka potrebna previdnost.

#### Okvara ledvic

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno. Med delovanjem ledvic in sistemske izpostavljenosti valsartanu niso ugotovili korelacije. To je tudi pričakovano pri spojini, pri kateri ledvični očistek predstavlja le 30 % celotnega očistka iz plazme.

#### Okvara jeter

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z okvaro jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvišanje AUC za približno 40-60 %. V povprečju je izpostavljenost valsartanu (merjena z vrednostmi AUC) pri bolnikih z blago do zmerno kronično boleznijo jeter dvakrat tolikšna kot pri zdravih prostovoljcih (usklajenih po starosti, spolu in telesni masi). Previdnost je potrebna pri bolnikih z boleznijo jeter (glejte poglavje 4.2).

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### Amlodipin/valsartan

Neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni v študijah na živalih in bi lahko bili klinično pomembni: histopatološke znake vnetja glandularnega želodca so pri podganjih samcih zabeležili pri izpostavljenosti, ki je bila okrog 1,9-krat večja za valsartan in 2,6-krat večja za amlodipin, kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina. Pri večjih izpostavljenostih so se pri samicah in samcih pojavile ulceracije in erozije želodčne sluznice. Podobne spremembe so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

Pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan od 8- do 13-krat večja in za amlodipin od 7- do 8-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina, so ugotovili večjo pojavnostjo in izrazitost bazofilije/hialinizacije, dilatacije in cilindrov ledvičnih tubulov ter intersticijskega limfocitnega vnetja in hipertrofije arteriolarne medije. Podobne spremembe so ugotovili v skupini, ki je dobivala samo valsartan (od 8,5- do 11-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana).

V študiji embriofetalnega razvoja pri podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila za valsartan okrog 12-krat in za amlodipin okrog 10-krat večja kot ob kliničnih odmerkih 160 mg valsartana in 10 mg amlodipina, ugotovili večjo incidenco razširjenih ureterjev, malformirane sternalne in nezakostenele falange sprednjih tac. Razširjene ureterje so ugotovili tudi v skupini, ki je dobivala samo valsartan (12-krat večja izpostavljenost kot ob kliničnem odmerku 160 mg valsartana). Znaki toksičnih učinkov pri materi (zmerno zmanjšanje telesne mase) so bili v tej študiji le skromni. Raven brez opaženega učinka na razvojne učinke je bila pri 3-kratni (valsartan) oz. 4-kratni (amlodipin) klinični izpostavljenosti (na podlagi AUC).

Za posamezni učinkovini niso ugotovili, da bi bili mutageni, klastogeni ali kancerogeni.

#### Amlodipin

##### Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg .

##### Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m<sup>2</sup>), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

##### Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

\*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

## Valsartan

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah so odmerki, toksični za mater (600 mg/kg/dan), v zadnjih dneh brejosti in med dojenjem povzročili zmanjšano preživetje, manjše pridobivanje telesne mase in upočasnitev razvoja (neprirasel uhelj in odprt ušesni kanal) (glejte poglavje 4.6) pri potomstvu. Ti odmerki pri podganah (600 mg/kg/dan) so približno 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

V nekliničnih študijah varnosti so visoki odmerki valsartana (200 do 600 mg/kg telesne mase) pri podganah povzročili zmanjšanje parametrov rdečih krvnih celic (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita) in znake spremenjene ledvične hemodinamike (nekoliko zvišana vrednost dušika sečnine v krvi in hiperplazija ledvičnih tubulov ter bazofilija pri samcih). Ti odmerki pri podganah (200 do 600 mg/kg/dan) so približno 6-krat in 18-krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi na osnovi mg/m<sup>2</sup> (izračun predvideva peroralni odmerek 320 mg/dan in 60-kg bolnika).

Pri marmozetkah so bile pri primerljivih odmerkih spremembe podobne, vendar bolj resne, še zlasti na ledvicah, kjer je prišlo do razvoja nefropatije, med drugim do zvišanja vrednosti dušika sečnine in kreatinina v krvi.

Pri obeh vrstah so opazili tudi hipertrofijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Vse spremembe so pripisali farmakološkemu učinku valsartana, ki povzroča podaljšano hipotenzijo, še zlasti pri marmozetkah. Za terapevtske odmerke valsartana pri ljudeh kaže, da hipertrofija ledvičnih jukstaglomerularnih celic nima pomena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvoden koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

##### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
makrogol 4000  
smukec

#### Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

##### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krospovidon (tipa A)  
brezvoden koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
makrogol 4000  
smukec

### Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
krosповidon (tipa A)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### Obloga

hipromeloza, substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
makrogol 4000  
smukec

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PVDC pretisni omoti. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.  
Velikosti pakiranj: 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet in skupna pakiranja, ki vsebujejo 280 (4x70 ali 20x14) filmsko obloženih tablet.

PVC/PVDC perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek. En pretisni omot vsebuje 7, 10 ali 14 filmsko obloženih tablet.  
Velikosti pakiranj: 56, 98 ali 280 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete

EU/1/06/371/001  
EU/1/06/371/002  
EU/1/06/371/003  
EU/1/06/371/004  
EU/1/06/371/005  
EU/1/06/371/006  
EU/1/06/371/007  
EU/1/06/371/008  
EU/1/06/371/025  
EU/1/06/371/026  
EU/1/06/371/027  
EU/1/06/371/034  
EU/1/06/371/037

### Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete

EU/1/06/371/009  
EU/1/06/371/010  
EU/1/06/371/011  
EU/1/06/371/012  
EU/1/06/371/013  
EU/1/06/371/014  
EU/1/06/371/015  
EU/1/06/371/016  
EU/1/06/371/028  
EU/1/06/371/029  
EU/1/06/371/030  
EU/1/06/371/035  
EU/1/06/371/038

Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete

EU/1/06/371/017  
EU/1/06/371/018  
EU/1/06/371/019  
EU/1/06/371/020  
EU/1/06/371/021  
EU/1/06/371/022  
EU/1/06/371/023  
EU/1/06/371/024  
EU/1/06/371/031  
EU/1/06/371/032  
EU/1/06/371/033  
EU/1/06/371/036  
EU/1/06/371/039

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. januar 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 21. november 2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalcev (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italija

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet  
14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/001	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/002	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/003	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/004	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/005	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/006	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/007	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/008	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/025	56x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/06/371/026	98x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/06/371/027	280x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

70 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/034 280 filmsko obloženih tablet (4x70)  
EU/1/06/371/037 280 filmsko obloženih tablet (20x14)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 80 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (4 pakiranja po 70) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (20 pakiranj po 14) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/034 280 filmsko obloženih tablet (4x70)  
EU/1/06/371/037 280 filmsko obloženih tablet (20x14)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 5 mg/80 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet  
14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/009	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/010	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/011	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/012	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/013	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/014	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/015	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/016	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/028	56x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/06/371/029	98x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/06/371/030	280x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 5 mg/160 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

70 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/035 280 filmsko obloženih tablet (4x70)  
EU/1/06/371/038 280 filmsko obloženih tablet (20x14)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 5 mg/160 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (4 pakiranja po 70) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (20 pakiranj po 14) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/035 280 filmsko obloženih tablet (4x70)  
EU/1/06/371/038 280 filmsko obloženih tablet (20x14)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 5 mg/160 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA****1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

7 filmsko obloženih tablet  
14 filmsko obloženih tablet  
28 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet  
90 filmsko obloženih tablet  
98 filmsko obloženih tablet  
280 filmsko obloženih tablet  
56x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
98x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)  
280x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/017	7 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/018	14 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/019	28 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/020	30 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/021	56 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/022	90 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/023	98 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/024	280 filmsko obloženih tablet
EU/1/06/371/031	56x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/06/371/032	98x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)
EU/1/06/371/033	280x1 filmsko obložena tableta (za enkratni odmerek)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 10 mg/160 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

70 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.  
14 filmsko obloženih tablet. Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/036 280 filmsko obloženih tablet (4x70)  
EU/1/06/371/039 280 filmsko obloženih tablet (20x14)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 10 mg/160 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (VKLJUČNO Z "BLUE BOX" PODATKI)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 160 mg valsartana.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 280 (4 pakiranja po 70) filmsko obloženih tablet  
Skupno pakiranje: 280 (20 pakiranj po 14) filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/06/371/036 280 filmsko obloženih tablet (4x70)  
EU/1/06/371/039 280 filmsko obloženih tablet (20x14)

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Dafiro 10 mg/160 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete  
amlodipin/valsartan

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete**  
**Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete**  
**Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete**  
amlodipin/valsartan

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Dafiro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dafiro
3. Kako jemati zdravilo Dafiro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dafiro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Dafiro in za kaj ga uporabljamo

Tablete zdravila Dafiro vsebujejo dve učinkovini: amlodipin in valsartan. Obe pomagata obvladovati visok krvni tlak.

- Amlodipin sodi med zdravila, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov. Amlodipin prepreči prehajanje kalcija v steno žil in tako prepreči zožitev žil.
- Valsartan spada med zdravila, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v telesu in povzroča zožitev žil, s čimer zvišuje krvni tlak. Valsartan deluje tako, da prepreči učinek angiotenzina II.

To pomeni, da obe učinkovini v tem zdravilu pomagata preprečiti zožitev žil. Zato se žile sprostijo in krvni tlak se zniža.

Zdravilo Dafiro uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih, pri katerih krvni tlak ni dovolj dobro urejen samo z amlodipinom ali samo z valsartanom.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dafiro**

### **Ne jemljite zdravila Dafiro**

- če ste alergični na amlodipin ali na katerikoli zaviralec kalcijevih kanalčkov. To lahko vključuje srbenje, rdečino kože ali oteženo dihanje.
- če ste alergični na valsartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če domnevate, da bi lahko bili alergični, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete zdravilo Dafiro.
- če imate hude težave z jetri ali z žolčem, npr. biliarno cirozo ali holestazo.
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Dafiro se je boljše izogibati tudi v zgodnji nosečnosti, glejte poglavje Nosečnost).
- če imate zelo znižan krvni tlak (hipotenzijo).
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo) ali kardiogeni šok (stanje, v katerem srce ne more črpati dovolj močno, da bi oskrbelo telo s krvjo).
- če imate srčno popuščanje po srčnem infarktu.
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in in se zdravite z zdravilom za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

**Če kaj od naštetega velja za vas, ne vzemite zdravila Dafiro, temveč povejte zdravniku.**

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Dafiro se posvetujte z zdravnikom:

- če vam je bilo slabo (bruhanje ali driska).
- če imate težave z jetri ali ledvicami.
- če so vam presadili ledvico ali vam povedali, da imate zožitev ledvičnih arterij.
- če imate posebno bolezen nadledvičnih žlez, imenovano “primarni hiperaldosteronizem”.
- če ste kdaj imeli srčno popuščanje ali ste preživeli srčni infarkt. Natančno se držite zdravnikovih navodil glede začetnega odmerka. Zdravnik bo morda pregledal tudi delovanje vaših ledvic.
- če vam je zdravnik povedal, da imate zožene srčne zaklopke (t.i. aortno ali mitralno stenozo) ali nenormalno zadebeljeno srčno mišico (t.i. obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo).
- če je v času jemanja drugih zdravil (kar vključuje tudi zaviralce angiotenzinske konvertaze) pri vas prišlo do otekanja, zlasti v obraz in grlo oziroma žrelo. Če opazite navedene simptome, takoj prenehajte jemati zdravilo Dafiro in obvestite svojega zdravnika. V tem primeru zdravila Dafiro nikoli več ne smete več jemati.
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
  - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo.
  - aliskiren.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom “Ne jemljite zdravila Dafiro”.

**Če kaj od naštetega velja za vas, morate to povedati zdravniku, preden vzamete zdravilo Dafiro.**

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Dafiro ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih (starih manj kot 18 let).

## **Druga zdravila in zdravilo Dafiro**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik vam bo morda moral spremeniti odmerek in/ali upoštevati druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morda morali nehati jemati eno od teh zdravil. To še posebej velja za naslednja zdravila:

- zaviralci ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma “Ne jemljite zdravila Dafiro” in “Opozorila in previdnostni ukrepi”);
- diuretike (vrsto zdravil, ki jim pravimo tudi "tablete za odvajanje vode" in povečajo nastajanje urina v telesu);
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij);
- diuretike, ki varčujejo s kalijem, kalijeve dodatke, nadomestke soli, ki vsebujejo kalij, in druge učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija;
- določena zdravila proti bolečinam, ki jih imenujemo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) ali selektivni zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci COX-2). Zdravnik bo morda pregledal tudi delovanje vaših ledvic;
- antiepileptična zdravila (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon);
- šentjanževko;
- nitroglicerol in druge nitratre ter učinkovine, ki jih imenujemo “vazodilatatorji”;
- zdravila za okužbo s HIV ali AIDS (npr. ritonavir, indinavir, nelfinavir);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol);
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (kot so rifampicin, eritromicin, klaritromicin, telitromicin);
- verapamil, diltiazem (zdravila za srce);
- simvastatin (zdravilo za uravnavanje previsoke ravni holesterola);
- dantrolen (zdravilo v infuziji pri hudih odstopanjih telesne temperature);
- zdravila za preprečevanje zavrnitve presadka (ciklosporin).

## **Zdravilo Dafiro skupaj s hrano in pijačo**

Ljudje, ki jemljejo zdravilo Dafiro, ne smejo uživati grenivk in grenivkinega soka. Grenivka in grenivkin sok lahko namreč povzročita zvišanje koncentracije zdravilne učinkovine amlodipina v krvi, kar lahko pripelje do nepredvidljivega povečanja učinka zdravila Dafiro pri zniževanju krvnega tlaka.

## **Nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Dafiro še preden zanosite oziroma takoj, ko ugotovite da ste noseči in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Dafiro. Jemanje zdravila Dafiro v zgodnjem obdobju nosečnosti (v prvih 3 mesecih) ni priporočljivo, če pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

### Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Dokazano je, da se amlodipin v majhnih količinah izloča v materino mleko. Zdravljenje z zdravilom Dafiro ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še posebej če je vaš otrok še novorojenček ali je bil rojen prezgodaj.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo lahko povzroči omotico. Vpliva lahko na vašo sposobnost koncentracije. Če niste prepričani, kako bo to zdravilo vplivalo na vas, ne upravljajte vozil, ne uporabljajte orodja ali strojev in ne izvajajte drugih dejavnosti, ki zahtevajo koncentracijo.

### 3. Kako jemati zdravilo Dafiro

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Tako boste lahko dosegli najboljše uspehe in boste zmanjšali tveganje za neželene učinke.

Običajni odmerek zdravila Dafiro je ena tableta na dan.

- Zaželeno je, da vzamete zdravilo vsak dan ob istem času.
- Tablete zaužijte s kozarcem vode.
- Zdravilo Dafiro lahko vzamete s hrano ali brez nje. Zdravila Dafiro ne zaužijte skupaj z grenivko ali z grenivkinim sokom.

Glede na vaš odziv na zdravilo vam bo zdravnik nato morda svetoval večji ali manjši odmerek.

Ne prekoračite predpisanega odmerka.

#### **Zdravilo Dafiro in starejši ljudje (stari 65 let ali več)**

Zdravnik mora biti pri zviševanju vašega odmerka previden.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dafiro, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Dafiro, ali je vaše tablete vzela kdo drug, se takoj posvetujte z zdravnikom. V pljučih se vam lahko nabere odvečna tekočina (pljučni edem), kar povzroči zasoplost. Do tega lahko pride tudi šele 24–48 ur po zaužitju.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Dafiro**

Če ste pozabili vzeti zdravilo, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Naslednji odmerek nato vzemite ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščeni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo Dafiro**

Če prenehate jemati zdravilo Dafiro, se lahko vaša bolezen poslabša. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam ni tako naročil zdravnik.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravniško obravnavo:**

Te resne neželene učinke je imelo nekaj bolnikov (*pojavi se lahko pri do 1 od 1.000 ljudi*). **Če se pojavi karkoli od naslednjega, morate takoj obvestiti zdravnika:** alergijska reakcija s simptomi, kot so osip, srbenje, otekllost obraza, ustnic ali jezika, težko dihanje, nizek krvni tlak (občutek omedlevice, vrtoglavost).

#### **Drugi možni neželeni učinki zdravila Dafiro:**

*Pogosti (pojavi se pri do 1 od 10 ljudi):* influenza (gripa); zamašen nos, vneta žrelo in težave pri požiranju; glavobol; otekanje rok, dlani, nog, gležnjev ali stopal; utrujenost; astenija (šibkost); pordelost in občutek toplote na obrazu in/ali vratu.

*Občasni (pojavi se pri do 1 od 100 ljudi):* omotica; slabost v želodcu in bolečine v trebuhu; suhost ust; zaspanost, mravljinčenje ali omrtvelost dlani in stopal; vrtoglavica; hitro bitje srca, vključno s palpitacijami; omotičnost stoje; kašelj; driska; zaprtje; osip, pordelost kože; otekllost sklepov, bolečine v hrbtu; bolečine v sklepih.



*Redki (pojavi se pri do 1 od 1.000 ljudi):* občutek tesnobe; zvonjenje v ušesih (tinitus); omedlevica; izločanje več urina kot ponavadi ali pogostejše siljenje na vodo; nezmožnost za doseganje ali ohranitev erekcije; občutek teže; nizek krvni tlak s simptomi, kot sta omotica in vrtoглаvost; čezmerno znojenje; osip po koži po vsem telesu; srbenje; mišični krči.

**Če se karkoli od naštetega pri vas pojavi v hudi obliki, morate to povedati zdravniku.**

**Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi amlodipina ali valsartana samega, ki jih bodisi niso opazili pri uporabi zdravila Dafiro ali pa so jih opazili z večjo pogostnostjo kot pri uporabi zdravila Dafiro:**

#### Amlodipin

**Če med jemanjem zdravila opazite kateregakoli od spodaj naštetih, zelo redkih, hudih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:**

- nenadna zasoplost, bolečine v prsih, kratka sapa ali težave z dihanjem.
- otekanje očesnih vek, obraza ali ustnic.
- otekanje jezika in grla, ki zelo oteži dihanje.
- hude kožne reakcije, vključno s hudim kožnim izpuščajem, koprivnico, pordelostjo kože po celem telesu, močnim srbenjem, pojavljanjem mehurjev, lupljenjem in otekanjem kože, vnetjem sluzničnih membran (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) in drugimi alergijskimi reakcijami.
- srčni napad, nenormalen srčni utrip.
- vnetje trebušne slinavke, ki lahko povzroči hude bolečine v trebuhu in hrbtu, ki jih spremlja zelo slabo počutje.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih. Če vam katerikoli od teh povzroča težave ali traja dlje kot 1 teden, pokličite svojega zdravnika.

*Pogosti (pojavi se pri do 1 od 10 ljudi):* omotica, zaspanost; palpitacije (zavedanje bitja vašega srca); vročinski oblivi, otekanje gležnjev (edem); bolečine v trebuhu, slabost s siljenjem na bruhanje (navzea).

*Občasni (pojavi se pri do 1 od 100 ljudi):* spremembe razpoloženja, tesnoba, depresija, nespečnost, tresenje, motnje okušanja, omedlevica, izguba občutka za bolečino; motnje vida, okvara vida, zvonjenje v ušesih; nizek krvni tlak; kihanje/izcedek iz nosu zaradi vnetja nosne sluznice (rinitis); slaba prebava, bruhanje; izpadanje las in dlak, čezmerno znojenje, srbeča koža, obarvanost kože; motnje uriniranja, pogosto uriniranje ponoči, zvečana pogostnost uriniranja; nezmožnost doseganja erekcije, nelagodje v dojkah ali čezmerna rast tkiva v dojkah pri moških, bolečine, slabo počutje, bolečine v mišicah, mišični krči; zvečanje ali zmanjšanje telesne mase.

*Redki (pojavi se pri do 1 od 1.000 ljudi):* zmedenost.

*Zelo redki (pojavi se pri do 1 od 10.000 ljudi):* znižanje števila belih krvnih celic, znižanje števila krvnih ploščic, kar lahko povzroči večjo nagnjenost k podplutbam ali krvavitvam (poškodba rdečih krvnih celic); preveč sladkorja v krvi (hiperglikemija); otekanje dlesni, napenjanje v trebuhu (gastritis); nenormalno delovanje jeter, vnetje jeter (hepatitis), porumenelost kože (zlatenica), zvišanje ravni jetrnih encimov, kar se lahko pokaže pri nekaterih laboratorijskih preiskavah; zvečana napetost mišic; vnetje krvnih žil, pogosto s kožnim izpuščajem, občutljivost na svetlobo; motnje, ki združujejo okorelost, tremor in/ali motnje gibanja.

#### Valsartan

*Pogostnost neznan (je ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):* zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zvišana telesna temperatura, vneto grlo in/ali žrelo ali razjede v ustih zaradi okužbe; krvavitev ali podplutba brez predhodne poškodbe; visoka koncentracija kalija v krvi; nenormalni izvidi jetrnih testov; zmanjšano delovanje ledvic in zelo zmanjšano delovanje ledvic; otekanje pretežno v obraz in žrelo oziroma grlo; bolečine v mišicah; izpuščaj, vijolično rdeče lise; zvišana telesna temperatura; srbenje; alergijska reakcija, pojavljanje mehurjev na koži (znak bolezni, ki jo imenujemo bulozni dermatitis).

Če se vam pojavi karkoli od naštetega, morate to takoj povedati zdravniku.

## **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Dafiro**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila Dafiro ne uporabljajte, če je ovojnina poškodovana ali opazite, da je bila že odprta.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Dafiro**

#### **Dafiro 5 mg/80 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovini v zdravilu Dafiro sta amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata) in valsartan. Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina in 80 mg valsartana.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krosповidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

#### **Dafiro 5 mg/160 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovini v zdravilu Dafiro sta amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata) in valsartan. Ena tableta vsebuje 5 mg amlodipina in 160 mg valsartana.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krosповidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172).

#### **Dafiro 10 mg/160 mg filmsko obložene tablete**

Učinkovini v zdravilu Dafiro sta amlodipin (v obliki amlodipinijevega besilata) in valsartan. Ena tableta vsebuje 10 mg amlodipina in 160 mg valsartana.

Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krosповidon (tipa A), brezvoden koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat, hipromeloza (substitucijski tip 2910 (3 mPa.s)), makrogol 4000, smukec, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila Dafiro in vsebina pakiranja**

Tablete zdravila Dafiro 5 mg/80 mg so okrogle in temnorumene; na eni strani imajo oznako "NVR" in na drugi "NV". Približna velikost: premer 8,20 mm.

Tablete zdravila Dafiro 5 mg/160 mg so ovalne in temnorumene; na eni strani imajo oznako "NVR" in na drugi "ECE". Približna velikost: 14,2 mm (dolžina) x 5,7 mm (širina).

Tablete zdravila Dafiro 10 mg/160 mg so ovalne in svetlorumene; na eni strani imajo oznako "NVR" in na drugi "UIC". Približna velikost: 14,2 mm (dolžina) x 5,7 mm (širina).

Zdravilo Dafiro je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 7, 14, 28, 30, 56, 90, 98 ali 280 tablet in v skupnih pakiranjih s 4 škatlami, od katerih vsaka vsebuje 70 tablet, ali z 20 škatlami, od katerih vsaka vsebuje 14 tablet. V vseh pakiranjih so tablete na voljo v standardnih pretisnih omotih, v pakiranjih po 56, 98 in 280 tablet pa so poleg tega na voljo tudi v perforiranih pretisnih omotih z razdelki za enkratni odmerek.

Na vašem trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irska

#### **Proizvajalec**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
80058 Torre Annunziata (NA)  
Italija

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Španija

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 2 976 98 28

#### **Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### **Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 111

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Esteve Pharmaceuticals, S.A.  
Tel: +34 93 446 60 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.